

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/035133 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61L 31/16**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11402
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Oktober 2002 (11.10.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 52 460.9 24. Oktober 2001 (24.10.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). KALBE, Jochen [DE/DE]; Immigrather Str. 58a, 42799 Leichlingen (DE). LEDWOCH, Wolfram [DE/DE]; Zum Stadion 17, 40764 Langenfeld (DE). MEULIEN, Didier [FR/DE]; Sadowastr. 35, 42115 Wuppertal (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, LZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, LZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

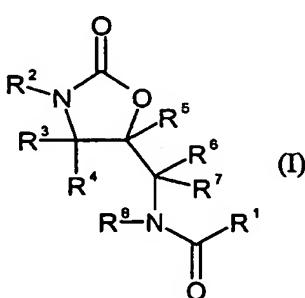
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STENTS

(54) Bezeichnung: STENTS

WO 03/035133 A1



(57) Abstract: The invention concerns stents containing compounds of formula (I) and methods for making said stents as well as their use.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I) (I), Verfahren zur Herstellung dieser Stents und ihre Verwendung.

**Stents**

Die vorliegende Erfindung betrifft Blutgerinnungsfaktor Xa enthaltende Stents, Verfahren zur Herstellung dieser Stents und ihre Verwendung, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und/oder Restenosen.

Arteriosklerotisch bedingte Koronarerkrankungen werden unter anderem mit der heutzutage üblichen Methode der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) behandelt. Hierzu wird ein Ballonkatheter in die verengte oder verschlossene Arterie eingeführt, diese wird dann durch Expansion des Ballons geweitet und der Blutfluss somit wiederhergestellt. Hierbei ist der akute, direkt nach der PTCA auftretende (akute Restenose) oder der spätere, subakute (Restenose) Wiederverschluss des Blutgefäßes ein Problem, das in ca. 30 % der Fälle auftritt.

Das Risiko einer akuten Restenose kann durch Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern verringert werden. Außerdem kann eine mechanische Stützung der Koronarwand durch ein üblicherweise zylinderförmiges und expandierbares Geflecht (Stent) erfolgen, das in das erkrankte Gefäß eingeführt und am Ort der Stenose entfaltet wird, um die verengte Stelle zu öffnen und durch Abstützung der Blutgefäßwand dieses offenzuhalten. Auch wenn durch diese Methode das Restenose-Risiko leicht gesenkt werden kann, so steht doch zur Zeit keine überzeugende Therapie für die subakute Restenose zur Verfügung.

Derzeit werden Antikoagulantien wie beispielsweise Heparin; Plättchenaggregationshemmer wie beispielsweise Aspirin, Clopidogrel (Plavix) oder Ticlopidin (Ticlid); oder Glycoprotein IIb/IIIa-Antagonisten wie beispielsweise Abciximab systemisch bei der Stentbehandlung eingesetzt.

Eine neuere Möglichkeit zur Behandlung der Restenose besteht in der lokalen Gabe des Wirkstoffs mittels eines Stents, der den Wirkstoff freisetzt. Die Kombination von

- 2 -

Wirkstoff und Stent ermöglicht eine medikamentöse Behandlung und mechanische Stabilisierung in einer Anwendung.

So ermöglicht die Verbindung von Stents mit Antikoagulantien eine hohe lokale Konzentration an Wirkstoff, ohne dass es zu den unerwünschten systemischen Nebenwirkungen (z.B. Blutungen oder Schlaganfall) kommt.

Hierzu können Stents mit wirkstoffhaltigen Lackmaterialien überzogen werden. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Diffusion aus dem Lack oder durch Abbau des 10 Lackes bei Anwendung von bioabbaubaren Lacksystemen.

Eine andere bereits beschriebene Möglichkeit ist die Präparation von kleinen Kavitäten bzw. Mikroporen in der Stentoberfläche, in die der Wirkstoff oder auch wirkstoffhaltige polymere Lacksysteme eingebettet werden (siehe beispielsweise EP-A-0 15 950 386). Anschließend kann ein wirkstofffreier Lack aufgebracht werden. Die Freisetzung erfolgt durch Diffusion oder Degradation oder durch eine Kombination bei der Prozesse.

Darüber hinaus können wirkstoffhaltige Stents durch Schmelzeinbettung des Wirkstoffs in einen polymeren Träger z.B. mit Hilfe von Spritzgussverfahren hergestellt 20 werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt bei diesen Stents in der Regel durch Diffusion.

Für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und Restenosen nach der 25 PTCA sind Blutgerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren als Wirkstoffe in besonderer Weise geeignet.

So spielt der Blutgerinnungsfaktor Xa eine Rolle bei der Proliferation vaskulärer Glattmuskelzellen (VSMC, vascular smooth muscle cells). Die Migration und Proliferation der VSMC infolge einer Verletzung des Endothels und die daraus resultierende Bildung einer Neointima tragen hauptsächlich zur Ausbildung von Restenose 30

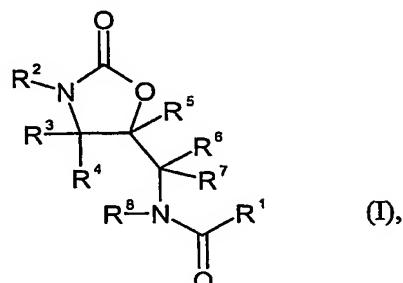
und Atherosklerose bei. Thrombozyten, Thrombin und weitere Komponenten des thrombotischen Prozesses sind wichtige Faktoren in der Neointima-Bildung. Die Serinprotease Thrombin, dessen Bildung durch den Blutgerinnungsfaktor Xa moduliert wird, übt zusätzlich zu ihrer Wirkung im Plasmagerinnungssystem weitere zelluläre Effekte über ihren spezifischen Rezeptor aus. Durch diesen Mechanismus aktiviert es Thrombozyten und wirkt als starkes Mitogen für endotheliale Zellen, VSMC, Bindegewebszellen und Makrophagen.

Die mitogene Wirkung des Blutgerinnungsfaktors Xa erfolgt indirekt über den thrombozytenbasierten Wachstumsfaktor (PDGF, platelet-derived growth factor) Rezeptor-Tyrosinkinase-Pfad und führt zur Aktivierung der mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK, mitogen-activated protein kinases), bei denen es sich um intrazelluläre Mediatoren der Zellproliferation handelt. Die durch den Blutgerinnungsfaktor Xa modulierte VSMC-Proliferation beeinflusst den Wiederverschluss von Gefäßen und die Restenose nach Angioplastie.

So lässt sich durch spezifische Hemmung des Blutgerinnungsfaktors Xa die intime Hyperplasie nach vaskulär-endothelialer Beschädigung und damit die Restenosequote nach erfolgreicher Angioplastie verringern, indem die mitogenen Effekte des Blutgerinnungsfaktors Xa selbst verringert werden und/oder die Bildung des potentiellen Mitogens Thrombin verringert wird (M. M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, in: M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol (Hsg.), Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Philadelphia 1998, S. 175-176).

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich für diese Art von Behandlung Oxazolidinone der Formel (I) eignen, die insbesondere als Antikoagulantien und als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa wirken und in WO 01/47919 ausführlich beschrieben sind. Die dort im allgemeinen und vor allem die dort spezifisch genannten Verbindungen sind ausdrücklicher Beschreibungsbestandteil der vorliegenden Erfindung.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Stents, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I)



5

in welcher:

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

10

R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

15

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

20 worin

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert

25

- 5 -

sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; Imidazolinyl; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

- 5 A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
B-M-A-,  
B-,  
10 B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,

wobei:

15 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

20 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

25 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

30 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

- 6 -

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Tri-  
5 fluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

10

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)v(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

15

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

20

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

und/oder

25

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

30

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> oder -COR<sup>33</sup> bedeuten,

5

wobei

R<sup>33</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,

15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

20 Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

worin

R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

30 R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:  
A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

5 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

10 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

15 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

20 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

25 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Hetero-

- 9 -

arylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

5 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

10 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

15 und/oder

20 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

25 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

30

- 10 -

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

5

Besonders bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

worin

10 R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

15

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

20

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

25

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

30

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,

der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

- 11 -

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

5 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

10 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

15 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

25 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

30 und/oder

- 12 -

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können,  
5 und

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

15 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

20 worin

R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

25 R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

30 B-M-A-,

B-,

B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,

5 wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

10 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,  
der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-,  
-CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

20 wobei

25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

30 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe

- 14 -

von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und  
-C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

5

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

15 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

20 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

25

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

30

- 15 -

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

worin

5

R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R<sup>2</sup> für D-A- steht:

10

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

15

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

20

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

25

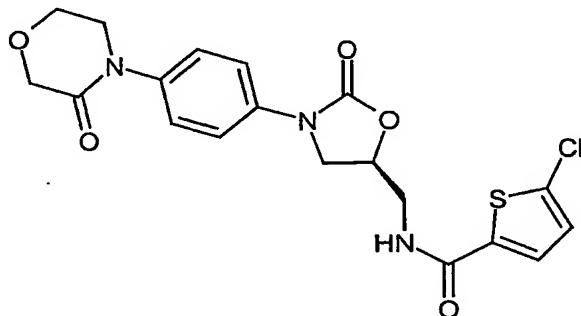
die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

30

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei ein Stent, enthaltend die Verbindung  
5 aus Beispiel 44 der WO 01/47919 mit der folgenden Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

10 Hinsichtlich der Offenbarung der Verbindungen der Formel (I), beispielsweise was  
ihre Herstellung betrifft, wird ausdrücklich auf die Offenbarung der WO 01/47919  
Bezug genommen.

15 Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von einer oder mehreren Ver-  
bindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren  
anderen Wirkstoffen, zur Herstellung eines Arzneistoff(e) enthaltenden Freisetzungss-  
systems, insbesondere eines Arzneistoff(e) enthaltenden Stents.

20 Außerdem beschreibt die vorliegende Erfindung ein Freisetzungssystem, insbeson-  
dere einen Stent, das eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls  
in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, enthält, das eine ge-  
zielte Freisetzung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) sowie von  
weiteren gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffen am Wirkort (drug targeting) er-  
möglicht und somit zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Restenose und/oder  
25 Thrombosen, insbesondere nach PTCA geeignet sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und/oder Restenose, wobei eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit einem Stent angewendet werden.

5 Bei dieser Anwendung kann die Verbindungen der Formel (I) entweder systemisch oder vorzugsweise in Form eines Verbindungen der Formel (I) enthaltenden Stents eingesetzt werden.

Während mit den bisher zur Verfügung stehenden Wirkstoffen und Stents nicht in 10 allen Fällen ein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden kann, ermöglicht die neue Kombination von Verbindungen der Formel (I) mit einem Stent eine effektivere Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und/oder Restenose. Durch lokale Applikation von Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit einem Stent gelingt es, die zur Verhinderung von Thrombosen und/oder Restenose erforderliche 15 Dosis des Arzneistoffs zu senken. Somit können unverwünschte systemische Effekte minimiert werden. Gleichzeitig kann die lokale Konzentration gesteigert werden und somit die Wirksamkeit erhöht werden.

Außerdem kann, zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Applikation, eine systemische 20 und/oder lokale Gabe von weiteren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und/oder Restenose geeigneten Wirkstoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban, Acetylsalicylsäure, Ticlopidin oder Clopidogrel erfolgen. Bevorzugt ist eine zusätzliche systemische Behandlung mit 25 Verbindungen der Formel (I), insbesondere durch orale Gabe.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) enthaltenden 30 Freisetzungssysteme werden übliche Stents verwendet, wobei der Stentgrundkörper entweder aus Metallen oder nicht abbaubaren Kunststoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyurethan und/oder Polytetrafluorethylen (PTFE) besteht. Weiterhin werden als Stentgrundkörper Stents mit verschiedenen Konstruktionen des Metallgeflechts, die verschiedene Oberflächen und

- 18 -

Faltungsprinzipien ermöglichen und wie zum Beispiel in der WO 01/037761, WO 01/037892 beschrieben, verwendet.

Diese Stents werden mit den Verbindungen der Formel (I) beschichtet und/oder befüllt. Alternativ können Verbindungen der Formel (I) bei nichtmetallischen Stents direkt in das zur Herstellung der Stents verwendete Material eingearbeitet werden.

Zur Beschichtung oder Befüllung werden Trägermaterialien mit den Verbindungen der Formel (I) gemischt. Als Trägermaterialien dienen dabei vorzugsweise polymere Träger, insbesondere biokompatible, nicht-bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polyacrylate und deren Copolymerisate wie beispielhaft und vorzugsweise Poly(hydroxyethyl)methylmethacrylate; Polyvinylpyrrolidone; Celluloseester und -ether; fluorierte Polymere wie beispielhaft und vorzugsweise PTFE; Polyvinylacetate und deren Copolymere; vernetzte und unvernetzte Polyurethane, Polyether oder Polyester; Polycarbonate; Polydimethylsiloxane. Alternativ werden auch biokompatible, bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polymere oder Copolymerisate aus Lactid und Glycold, oder aus Caprolacton und Glycold; andere Polyester; Polyorthoester; Polyanhydride; Polyaminosäuren; Polysaccharide; Polyiminocarbonate; Polyphosphazene und Poly(ether-ester)-Copolymere als polymere Träger verwendet.

Als polymere Träger eignen sich weiterhin auch Gemische aus bioabbaubaren und/oder nicht-bioabbaubaren Polymeren. Durch diese Mischungen wird die Freisetzungsr率e des Wirkstoffs optimal eingestellt.

Zur Herstellung von beschichteten oder gefüllten Stents werden die Mischungen von Verbindungen der Formel (I) und Träger, vorzugsweise in geeigneten Lösungsmitteln, gelöst. Diese Lösungen werden dann durch verschiedene Techniken wie z.B. Sprühen, Tauchen oder Aufbüren auf den Stent aufgetragen. Nach anschließender oder gleichzeitiger Entfernung des Lösungsmittels entsteht so der mit wirkstoffhaltigem Lack versetzte Stent. Alternativ können auch Mischungen von Verbindungen

der Formel (I) und Träger aufgeschmolzen werden und nach den gleichen Auftragungsmethoden aufgetragen werden.

Vorzugsweise werden die Stents vorbehandelt, um eine Vergrößerung der äußereren und/oder inneren Stentoberfläche zu bewirken. Damit wird das Beladungspotential erhöht und größere Lack-(Wirkstoff/Polymer-)mengen können aufgebracht werden. Zur Vorbehandlung der Stents werden beispielsweise verschiedene Ätztechniken aber auch Behandlungen mit ionisierter Strahlung angewendet. Ebenso können Mikroporen oder Kavitäten mit Hilfe verschiedener Techniken in den Stents erzeugt werden.

10

Die Wirkstoffgehalte der mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten bzw. gefüllten Stents betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 15 Gew.-%.

15

Bei nichtmetallischen Stents können die Verbindungen der Formel (I) auch direkt zum Beispiel als Schmelzeinbettung in die Stentgrundkörper eingearbeitet werden. Dabei werden wirkstoffhaltige polymere Trägermassen nach üblichen Verfahren, zum Beispiel durch Spritzgussverfahren zu der endgültigen wirkstoffhaltigen Form verarbeitet. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt hierbei in der Regel durch Diffusion.

20

Die Wirkstoffgehalte von Stents mit eingebetteten Verbindungen der Formel (I) betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 70 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%.

25

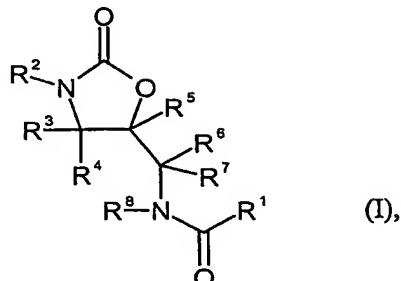
Die Verbindungen der Formel (I) enthaltenden Stents werden gegebenenfalls zusätzlich mit einer Membran überzogen. Diese Membran dient beispielhaft und vorzugsweise zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung und/oder zum Schutz der wirkstoffhaltigen Stents vor äußeren Einflüssen..

30

- 20 -

Patentansprüche

1. Stents enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I)



5

in welcher

10           R<sup>1</sup>      für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen  
Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R<sup>2</sup>      für D-A- steht:

wobei:

15           der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus  
steht,

20           der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine  
Carbonylgruppe besitzt und

25

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

5

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

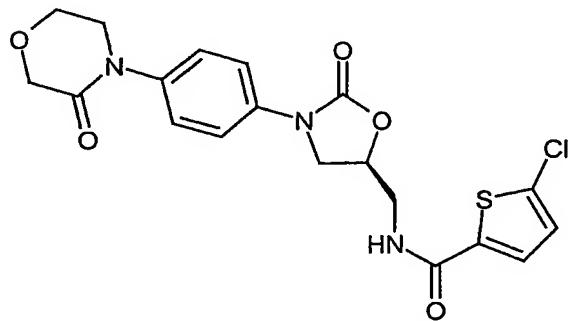
10

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und/oder deren Mischungen.

15

2. Stents nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



20

seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und/oder deren Mischungen ist.

25

3. Stents nach Anspruch 1 oder 2, die mit einer zusätzlichen Membran überzogen sind.

4. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend mindestens einen weiteren Wirkstoff.
5. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Restenose nach PTCA.
6. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen nach PTCA.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur oder bei der Herstellung von Stents.
- 15 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Stents zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenose und/oder Thrombosen.
9. Verfahren zur Herstellung von Stents, dadurch gekennzeichnet, dass man Stents mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 20 1 definiert, beschichtet oder befüllt.
10. Verfahren zur Herstellung von Stents, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder mehrere Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, enthaltenden polymere Trägermassen zu Stents formt.
- 25 11. Verfahren zur Behandlung von Patienten mit restenotischen Arterien durch gleichzeitige Anwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und einem Stent.
- 30 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in oder auf dem Stent enthalten

sind und lokal freigesetzt werden.

13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenose und/oder Thrombosen durch Anwendung von Stents nach einem der vorhergehenden  
5 Ansprüche in Kombination mit lokaler und/oder systemischer Verabreichung von anderen zur Restenose- und/oder Thrombose- Behandlung und/oder Prophylaxe geeigneten Wirkstoffen.
14. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenose und/oder Thrombosen durch Anwendung von Stents nach einem der vorhergehenden  
10 Ansprüche in Kombination mit systemischer Gabe von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/EP 02/11402

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ;BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE () 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application the whole document ---	1-14
Y	EP 0 950 386 A (CORDIS CORP) 20 October 1999 (1999-10-20) cited in the application column 3, line 50 -column 4, line 31 column 5, line 1-13 ---	1-14
A	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9 November 1994 (1994-11-09) page 2, line 39-47 claims ---	1 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

14 February 2003

Date of mailing of the International search report

26/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/11402

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 46628 A (COR THERAPEUTICS INC) 22 October 1998 (1998-10-22) abstract claims ----	1
A, P	WO 02 064575 A (PERNERSTORFER JOSEF ;POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOM) 22 August 2002 (2002-08-22) the whole document -----	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

 International Application No  
 PCT/EP 02/11402

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE AU BR CZ WO EP NO TR	19962924 A1 2841401 A 0017050 A 20022202 A3 0147919 A1 1261606 A1 20023043 A 200201636 T2	05-07-2001 09-07-2001 05-11-2002 13-11-2002 05-07-2001 04-12-2002 14-08-2002 21-10-2002
EP 0950386	A	20-10-1999	US EP US US	6273913 B1 0950386 A2 2001029351 A1 2001027340 A1	14-08-2001 20-10-1999 11-10-2001 04-10-2001
EP 0623615	A	09-11-1994	DE AT AU AU CA CN CZ DE DK EP ES GR HU JP NO PL RU SK US ZA	4405633 A1 181735 T 675698 B2 6064394 A 2122571 A1 1097421 A ,B 9401019 A3 59408441 D1 623615 T3 0623615 A1 2134870 T3 3031271 T3 70541 A2 7002847 A 941592 A 178131 B1 2145961 C1 48494 A3 5532255 A 9402973 A	03-11-1994 15-07-1999 13-02-1997 03-11-1994 02-11-1994 18-01-1995 16-11-1994 05-08-1999 13-12-1999 09-11-1994 16-10-1999 31-12-1999 30-10-1995 06-01-1995 02-11-1994 31-03-2000 27-02-2000 08-02-1995 02-07-1996 18-01-1995
WO 9846628	A	22-10-1998	AU AU EP JP NZ US WO	741099 B2 6896498 A 0975659 A1 2001521524 T 500351 A 6133256 A 9846628 A1	22-11-2001 11-11-1998 02-02-2000 06-11-2001 26-10-2001 17-10-2000 22-10-1998
WO 02064575	A	22-08-2002	DE WO	10105989 A1 02064575 A1	14-08-2002 22-08-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen  
PCT/EP 02/11402

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61L31/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ;BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE () 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-14
Y	EP 0 950 386 A (CORDIS CORP) 20. Oktober 1999 (1999-10-20) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 50 -Spalte 4, Zeile 31 Spalte 5, Zeile 1-13 ----	1-14
A	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9. November 1994 (1994-11-09) Seite 2, Zeile 39-47 Ansprüche ----	1 -/--

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

14. Februar 2003

26/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/11402**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p><b>Fortsetzung von Feld I.1</b></p> <p>Obwohl die Ansprüche 11-14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.</p> <hr/> <p><b>Fortsetzung von Feld I.1</b></p> <p>Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers</p>	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/11402**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 46628 A (COR THERAPEUTICS INC) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) Zusammenfassung Ansprüche -----	1
A, P	WO 02 064575 A (PERNERSTORFER JOSEF ; POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOM) 22. August 2002 (2002-08-22) das ganze Dokument -----	1-14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11402

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001		DE 19962924 A1 AU 2841401 A BR 0017050 A CZ 20022202 A3 WO 0147919 A1 EP 1261606 A1 NO 20023043 A TR 200201636 T2		05-07-2001 09-07-2001 05-11-2002 13-11-2002 05-07-2001 04-12-2002 14-08-2002 21-10-2002
EP 0950386	A	20-10-1999		US 6273913 B1 EP 0950386 A2 US 2001029351 A1 US 2001027340 A1		14-08-2001 20-10-1999 11-10-2001 04-10-2001
EP 0623615	A	09-11-1994		DE 4405633 A1 AT 181735 T AU 675698 B2 AU 6064394 A CA 2122571 A1 CN 1097421 A , B CZ 9401019 A3 DE 59408441 D1 DK 623615 T3 EP 0623615 A1 ES 2134870 T3 GR 3031271 T3 HU 70541 A2 JP 7002847 A NO 941592 A PL 178131 B1 RU 2145961 C1 SK 48494 A3 US 5532255 A ZA 9402973 A		03-11-1994 15-07-1999 13-02-1997 03-11-1994 02-11-1994 18-01-1995 16-11-1994 05-08-1999 13-12-1999 09-11-1994 16-10-1999 31-12-1999 30-10-1995 06-01-1995 02-11-1994 31-03-2000 27-02-2000 08-02-1995 02-07-1996 18-01-1995
WO 9846628	A	22-10-1998		AU 741099 B2 AU 6896498 A EP 0975659 A1 JP 2001521524 T NZ 500351 A US 6133256 A WO 9846628 A1		22-11-2001 11-11-1998 02-02-2000 06-11-2001 26-10-2001 17-10-2000 22-10-1998
WO 02064575	A	22-08-2002		DE 10105989 A1 WO 02064575 A1		14-08-2002 22-08-2002